

## Indice

Capitolo	Pagina
Acronimi .....	1
Introduzione .....	2
Capitolo 1: L'epatite B .....	3
1.1 Il virus HBV .....	3
1.2 Epidemiologia .....	3
1.3 Trasmissione .....	5
1.4 Clinica e Diagnosi .....	7
1.4.1 Fasi dell'epatite cronica B.....	7
1.4.2 Diagnosi.....	9
1.5 Trattamento e Prevenzione.....	10
Capitolo 2: L'epatite B in gravidanza.....	13
2.1 L'infezione da HBV in gravidanza: aspetti generali.....	13
2.2 Effetto dell'infezione da HBV sulla gravidanza .....	13
2.3 Effetto della gravidanza sull'infezione da HBV .....	15
2.4 Trattamento dell'infezione HBV durante la gravidanza .....	15
2.5 Prevenzione della trasmissione verticale .....	18
2.5.1 Allattamento al seno .....	20
Capitolo 3: Infezione da HBV nei bambini .....	22
3.1 Caratteristiche cliniche.....	22
3.2 Profilassi contro l'infezione da HBV .....	22
3.2.1 Vaccino per l'epatite B.....	22
3.2.2 Immunoglobuline dell'epatite B (HBIG) .....	23
3.3 L'immunoprofilassi post-esposizione dei neonati nati da madri HBsAg positive 23	
3.3.1 Gestione dei neonati nati da donne con stato HBsAg sconosciuto .....	24
3.4 Trattamento dei bambini con epatite B .....	25
Conclusione .....	26
Bibliografia .....	27
Ringraziamenti.....	29

## Acronimi

HBsAg	Antigene di superficie dell'epatite B
HBcAg	Antigene core dell'epatite B
HBeAg	Antigene e dell'epatite B
HBV	Virus dell'epatite B
HBIG	Immunoglobuline dell'epatite B
CHB	Epatite B cronica
HCC	Carcinoma epatocellulare
NA	Analoghi nucleos(t)ide
ALT	alanina aminotransferasi
ALP	fosfatasi alcalina
ART	terapia antiretrovirale
ARV	Antiretrovirale
AST	aspartato aminotransferasi
Anti-HBc	Anticorpo core dell'epatite B
Anti-HBe	Anticorpo contro l'antigene e dell'epatite B
Anti-HBs	Anticorpo contro l'antigene di superficie dell'epatite B
MTCT	Trasmissione materno-fetale
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Sindrome dell'immunodeficienza acquisita
ADV	Adefovir
LAM	Lamivudina
ETV	Entecavir
TDF	Tenofovir
IFN	Interferone
PEG	Pegilato
OMS	Organizzazione mondiale della sanità
AS	Assistente sanitario
LMIC	paesi a basso e medio reddito

## **Introduzione**

Il presente elaborato ha come scopo un'analisi accurata dei dati e delle linee guida attualmente disponibili per la prevenzione e il trattamento dell'epatite B con un focus sull'infezione durante la gravidanza, nella prima infanzia e soprattutto la prevenzione della trasmissione verticale.

L'epatite B è una malattia infettiva che interessa il fegato e ne provoca l'infiammazione. L'agente responsabile è un virus, chiamato virus dell'epatite B (HBV). L'HBV è più comunemente trasmesso attraverso il contatto con sangue o altri fluidi corporei (liquido seminale, fluido vaginale), nonché da madre a figlio durante il parto. Rispetto ad altre epatiti virali, la forma B è potenzialmente più grave, poiché può cronicizzare ed avere un decorso maligno, fino alla cirrosi epatica ed epatocarcinoma (HCC).

L'OMS ha richiesto l'eliminazione dell'epatite virale come minaccia per la salute pubblica entro il 2030 (riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 65%).

L'analisi e lo sviluppo di tale argomento è frutto dell'esperienza formativa svolta nei tre anni di percorso universitario che mi hanno portata ad interessarmi al mondo delle malattie infettive e, naturalmente, al ruolo chiave dell'Assistente Sanitario (AS) nella loro prevenzione. Infatti, *“l'assistente sanitario è il professionista sanitario della prevenzione, della promozione e dell'educazione per la salute e può svolgere diverse attività in autonomia professionale”*. (Regolamento concernente la individuazione della figura e relativo profilo professionale dell'assistente sanitario, 1997)

L'AS, nella gestione delle malattie infettive può raccogliere i dati anamnestici e le informazioni sulla salute, effettuare l'inchiesta epidemiologica, praticare la vaccinazione, applicare la sorveglianza sanitaria ed epidemiologica, utilizzare le tecniche di profilassi diretta delle malattie infettive, utilizzare le tecniche di monitoraggio biologico applicate alle malattie infettive. (Codice deontologico dell'assistente sanitario , 1 Dic 2012)

## **Capitolo 1: L'epatite B**

### **1.1 Il virus HBV**

L'agente eziologico dell'epatite B è il virus HBV, un virus a DNA della famiglia degli *Hepadnaviridae* del genere *Orthohepadnavirus* di cui è la specie tipo. Se ne conoscono attualmente otto genotipi (A-H) aventi una diversa distribuzione geografica. Presenta un genoma a DNA e utilizza intermedi di replicazione a RNA ricorrendo alla trascrittasi inversa.

Il virione, di 42 nm, è costituito da un involucro lipidico esterno e un capsidico icosaedrico composto da proteine. Il nucleocapsidico contiene il genoma virale e una DNA polimerasi che ha anche attività di trascrittasi inversa.

Possiede una strategia replicativa unica tra i virus a DNA, tipica dei retrovirus (rientra nel gruppo VII della classificazione di Baltimore): la replicazione non avviene cioè direttamente dallo stampo di DNA, ma si realizza attraverso la trascrizione inversa, da parte dell'enzima DNA polimerasi, di un DNA a polarità negativa, a partire da un RNA intermedio "pregenomico". La catena positiva del DNA viene quindi trascritta a partire dalla catena negativa dalla DNA-polimerasi-DNA-dipendente.

Il genoma è costituito da DNA circolare, ma insolito in quanto il DNA non è completamente a doppio filamento. Codifica quattro diverse proteine a partire da quattro geni S, C, P e X. la proteina core è codificata dal gene C (HBcAg). Il gene S è il gene che codifica per l'antigene di superficie (HBsAg). L'HBeAg è invece il prodotto della maturazione proteolitica delle proteine pre-core.

### **1.2 Epidemiologia**

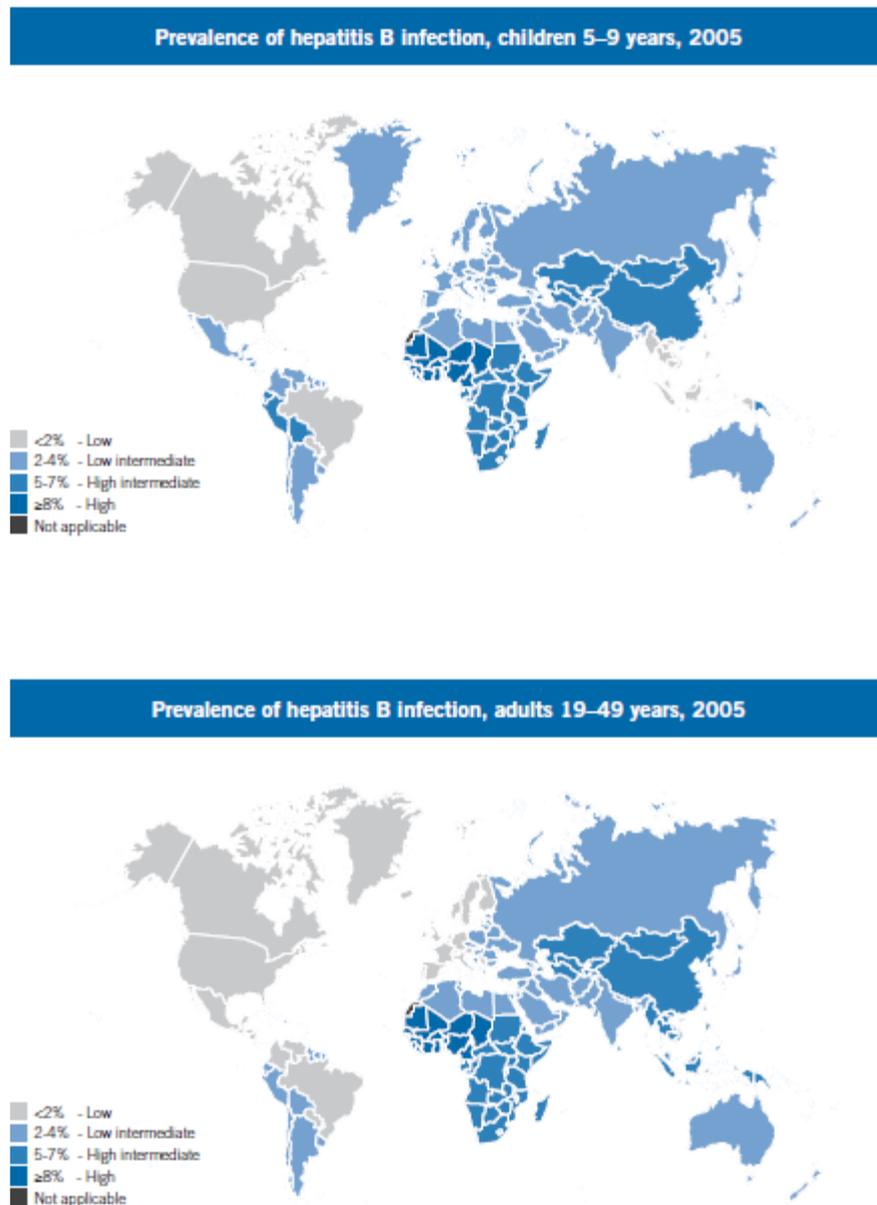
Si stima che nel mondo 2 miliardi di persone abbiano evidenza di infezione passata o presente con HBV e 240 milioni siano portatori cronici dell'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg). La siero prevalenza dell'HBsAg età-specifica varia notevolmente in base alla regione geografica, con la più alta prevalenza (>5%) nell'Africa subsahariana, nell'Asia orientale, in alcune parti delle regioni balcaniche, nelle isole del Pacifico e nel bacino amazzonico del Sud America. Una prevalenza inferiore al 2% si osserva in regioni come l'America Latina centrale, il Nord America e l'Europa occidentale (Figura 1). Complessivamente, quasi la metà della popolazione mondiale vive in aree ad alta

endemicità. L'infezione da HBV può presentarsi come malattia positiva o negativa dell'antigene-e dell'epatite B (HBeAg). La prevalenza della malattia HBeAg negativa è aumentata negli ultimi dieci anni a causa dell'invecchiamento della popolazione infetta da HBV e rappresenta la maggior parte dei casi in alcune regioni, compresa l'Europa.

In tutto il mondo, si stima che circa 650 000 persone muoiano ogni anno a causa delle complicazioni della CHB. Nel complesso, l'HBV rappresenta circa il 45% dei casi di HCC e il 30% di cirrosi, con percentuali molto più elevate nei LMIC. L'HCC è classificato tra le prime tre cause di morte negli uomini, soprattutto nel sud-est asiatico. In Asia e nella maggior parte delle altre regioni, l'incidenza di HCC e cirrosi è bassa prima dei 35-40 anni, ma poi aumenta in modo esponenziale. Tuttavia, in Africa, nelle zone rurali dell'Alaska occidentale e in Amazzonia, l'incidenza dell'HCC è elevata anche nei bambini infetti e nei giovani adulti di sesso maschile.

L'infezione da HBV causa anche un onere economico significativo in termini di anni di vita persi a causa di malattie epatiche in contesti ad alto reddito e LMIC e rappresenta il 5-10% dei trapianti di fegato. (World Health Organization, March 2015)

Figura 1: Distribuzione geografica dell'infezione da epatite B nel mondo anno 2005



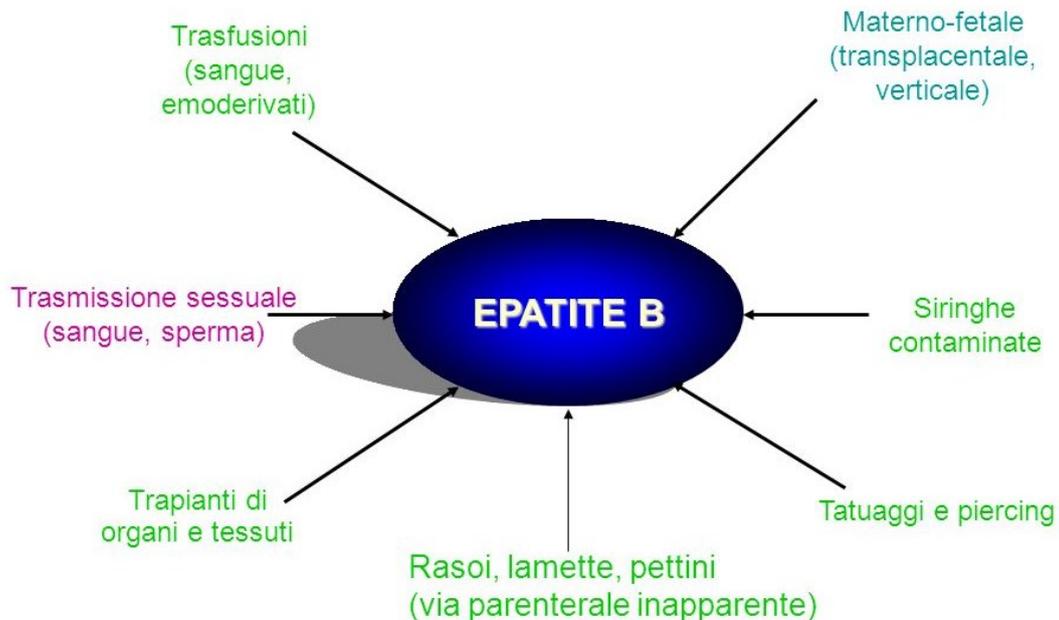
### 1.3 Trasmissione

L'HBV si diffonde principalmente per esposizione percutanea o delle mucose a sangue infetto e vari fluidi corporei, tra cui saliva, fluidi mestruali, vaginali e seminali, che sono stati tutti implicati come veicoli di trasmissione umana.

Può verificarsi la trasmissione sessuale dell'epatite B, in particolare negli uomini non vaccinati che hanno rapporti sessuali con uomini e persone eterosessuali con più partner sessuali o contatti con prostitute. L'infezione nell'età adulta porta all'epatite cronica in meno del 5% dei casi. La trasmissione del virus può anche derivare dall'inoculazione

accidentale di minuscole quantità di sangue o fluido durante procedure mediche, chirurgiche e dentistiche, o da rasoi e oggetti simili contaminati da sangue infetto; utilizzo di siringhe e aghi non adeguatamente sterilizzati; abuso di droghe per via endovenosa e percutanea; tatuaggio; piercing; agopuntura. (Figura 2)

Figura 2 Trasmissione del virus HBV



La trasmissione perinatale è la principale via di trasmissione dell'HBV in molte parti del mondo e un fattore importante nel mantenimento del serbatoio dell'infezione in alcune regioni, in particolare in Cina e nel sud-est asiatico. In assenza di profilassi, un'ampia percentuale di madri viremiche, in particolare quelle sieropositive per HBeAg, trasmette l'infezione ai loro bambini al momento della nascita o subito dopo. Il rischio di infezione perinatale aumenta anche se la madre ha l'epatite B acuta nel secondo o terzo trimestre di gravidanza o entro due mesi dal parto. Sebbene l'HBV possa infettare il feto in utero, questo sembra essere raro ed è generalmente associato a emorragia ante partum e lacreme placentari. Il rischio di sviluppare un'infezione cronica è del 90% dopo l'infezione perinatale (fino a 6 mesi di età), ma diminuisce al 20-60% tra i 6 mesi e i 5 anni di età.

È importante anche la trasmissione orizzontale, compresa quella domestica, intrafamiliare e soprattutto da bambino a bambino.

Almeno il 50% delle infezioni nei bambini non può essere attribuito alla trasmissione da madre a figlio e, in molte regioni endemiche, prima dell'introduzione della vaccinazione neonatale, la prevalenza raggiungeva il picco nei bambini di età compresa tra 7 e 14 anni. (World Health Organization, March 2015)

## **1.4 Clinica e Diagnosi**

I quadri clinici sono molto variegati: l'infezione acuta da virus dell'epatite B è associata a epatite acuta, malattia che esordisce con malessere generalizzato, perdita di appetito, nausea, vomito, febbre lieve, dolori muscolari, urine iperpigmentate e sviluppo di ittero a cui si associa il prurito. A volte può evolversi in forme più gravi come l'insufficienza epatica fulminante che può causare morte. Molto spesso l'infezione è asintomatica.

Con l'infezione acuta, i sintomi si sviluppano in meno del 5% dei neonati, dal 5 al 15% dei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni e dal 33 al 50% dei bambini più grandi e degli adulti.

Tuttavia, il rischio di infezione cronica dopo un'infezione acuta è inversamente proporzionale all'età.

L'epatite cronica è, invece, quell'infezione che perdura per un periodo maggiore di sei mesi. Il rischio di infezione cronica è più alto per i bambini che contraggono l'infezione durante il periodo perinatale (dal 70 al 90%), più basso per i bambini di età inferiore ai 5 anni (dal 20 al 50%) e più basso per i bambini più grandi e gli adulti (dal 5 al 10%). (Shapiro, 1993)

### **1.4.1 Fasi dell'epatite cronica B**

La storia naturale dell'epatite B cronica è dinamica e complessa e progredisce in modo non lineare attraverso diverse fasi riconoscibili. I termini "immune tollerante", "immuno-attivo", "controllo immunitario" e "fuga immunitaria" sono stati comunemente usati per descrivere queste diverse fasi, ma è sempre più riconosciuto che queste descrizioni non sono pienamente supportate da dati immunologici. Le fasi sono di durata variabile, non sono necessariamente sequenziali e non sempre sono direttamente correlate a criteri e indicazioni per la terapia antivirale

1. La fase immuno tollerante si verifica più comunemente nei bambini e nei giovani adulti HBsAg-positivi infetti nel periodo perinatale o nella prima infanzia. Di solito persiste nella giovane età adulta e può durare 10-30 anni dopo l'infezione perinatale. Tipicamente, l'HBeAg sierico è rilevabile, i livelli di HBV DNA sono alti e i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) possono essere normali o solo leggermente aumentati. L'infiammazione del fegato è minima, la progressione verso la fibrosi è assente o lenta e bassa perdita spontanea di HBeAg.
2. Questo è solitamente seguito da una fase immunoattiva HBeAg-positiva della malattia infiammatoria attiva. L'ALT sierica può essere anormale o fluttuare ed è accompagnata da diminuzioni variabili dei livelli di HBV DNA. Possono essere presenti sintomi di epatite e vi è epatite e fibrosi più gravi, istologicamente evidenti. Questa fase può durare da diverse settimane ad anni e può portare a una sieroconversione riuscita da uno stato HBeAg-positivo a uno stato anti-HBe. I tassi di sieroconversione sono più alti in quelli con aminotransferasi sieriche aumentate e in quelli infetti dai genotipi D, A, F e (in Asia) B.
3. La fase di controllo immunitario non replicativa o inattiva (precedentemente chiamata fase di portatore inattivo) segue la sieroconversione riuscita da uno stato HBeAg positivo a uno stato anti-HBe, che si verifica in circa il 10-15% delle persone HBeAg positive all'anno. Una volta eliminato l'HBeAg, la malattia può regredire, con una progressione minima della fibrosi, e i livelli sierici di ALT tornano alla normalità con livelli bassi o non rilevabili di HBV DNA. La sieroconversione dell'HBeAg in giovane età, prima dell'insorgenza di una significativa malattia epatica, conferisce una buona prognosi, con un rischio sostanzialmente ridotto di cirrosi e cancro del fegato. Tuttavia, la replicazione virale attiva può riapparire in una percentuale di persone.
4. Oltre all'epatite cronica HBeAg-positiva, l'epatite cronica attiva HBeAg-negativa ("mutante di fuga immunitaria") si verifica in circa il 5-15% delle persone HBeAg-negative, anti-HBe-positivo nello stato di portatore inattivo. L'HBeAg non è rilevabile (e rilevabile anti-HBe) in queste persone perché le mutazioni nella regione del promotore del nucleo pre-core o basale del

genoma virale determinano varianti dell'HBV che non esprimono HBeAg. Questa rappresenta una fase successiva della malattia, generalmente nelle persone anziane, e ha un decorso variabile, con livelli sierici anormali o fluttuanti di ALT e HBV DNA, alterazioni necroinfiammatorie e progressione più rapida verso la cirrosi (tasso annuo dell'8-20%).

5. La riattivazione dell'HBV può avvenire spontaneamente o può essere innescata dalla chemioterapia antitumorale e da altre terapie immunosoppressive e può portare a epatite acuta cronica fatale; pertanto, viene utilizzata una terapia preventiva con analoghi nucleos(t)ide (NA). L'infezione occulta da HBV (definita come la persistenza del DNA dell'HBV nel fegato in persone in cui l'HBsAg non è rilevabile nel sangue) può anche essere riattivata attraverso una terapia chemio o immunosoppressiva prolungata. I soggetti con infezione occulta possono anche rappresentare un'importante fonte di nuove infezioni nei servizi di trasfusione di sangue nelle LMIC HBV-endemiche in cui l'HBsAg è utilizzato come unico marker di infezione nelle popolazioni di donatori. Le persone che hanno eliminato l'HBsAg e che sono negative per il DNA dell'HBV ma positive per l'anti-HBc possono riattivarsi se somministrate a potenti farmaci immunosoppressori. (World Health Organization, March 2015)

### **1.4.2 Diagnosi**

La valutazione di routine delle persone HBsAg-positivo è necessaria per guidare la gestione e indicare la necessità di un trattamento. Ciò generalmente include la valutazione di: marker sierologici aggiuntivi dell'infezione da HBV, misurare i livelli di aminotransferasi per aiutare a determinare l'infiammazione del fegato, quantificazione dei livelli di HBV DNA, stadiazione della fibrosi epatica mediante test non invasivi (World Health Organization, March 2015) (Tabella 1)

Tabella 1 Markers dell'epatite B

HbsAg Antigene	HbsAb	HbcAb IgM	HbcAb IgG	HbeAg	HbeAb	
+	-	-	-	-	-	incubazione
+	-	+	+	-	-	Infezione acuta con media replicazione virale
+	-	+	+	-	+	Infezione acuta con scarsa replicazione virale
+	-	-	+	+	-	Infezione non acuta con alta replicazione virale (cronicizzazione ?)
+	-	-	+	-	-	Infezione non acuta con media replicazione virale (cronicizzazione ?)
+	-	-	+	-	+	Infezione non acuta con scarsa replicazione virale (cronicizzazione?)
-	+	+	+	-	+	Infezione conclusa da meno di un anno
-	+	-	+	-	+	Infezione conclusa da almeno 1 anno
-	+	-	+	-	-	Infezione conclusa da alcuni anni
-	-	-	+	-	-	Infezione conclusa da molti anni
-	+	-	-	-	-	Soggetto vaccinato

## 1.5 Trattamento e Prevenzione

L'infezione acuta da epatite B generalmente non richiede un trattamento poiché la maggior parte degli adulti è in grado di eliminare l'infezione spontaneamente. Il precoce trattamento antivirale può essere utile solo per meno dell'1% dei pazienti, il cui contagio avviene con un decorso molto aggressivo (epatite fulminante) oppure per soggetti immunocompromessi. In caso di presunta infezione, il prima possibile e preferibilmente entro 24-72 ore si può eseguire una profilassi passiva con iniezioni di immunoglobuline anti-HBV ovvero anticorpi diretti contro il virus e cominciare la vaccinazione completa. D'altra parte, il trattamento dell'infezione cronica può rendersi necessario per ridurre il rischio di cirrosi e cancro al fegato.

Sebbene l'infezione da HBV possa essere prevenuta con la vaccinazione, è importante trattare le persone con CHB ad alto rischio di progressione per ridurre la considerevole morbilità associata alla CHB. Negli ultimi tre decenni, i risultati del trattamento sono migliorati, prima con l'interferone (IFN) convenzionale e poi pegilato (PEG) e, più recentemente, con l'avvento degli NA. Attualmente, sette agenti antivirali (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina, standard e PEG-IFN) sono

approvati per il trattamento della CHB nei paesi ad alto reddito e hanno dimostrato di ritardare la progressione della cirrosi, ridurre la incidenza di HCC e migliorare la sopravvivenza a lungo termine. Sebbene tutti gli NA agiscano sull'HBV polimerasi, il loro meccanismo d'azione è diverso.

Adefovir inibisce il priming della trascrizione inversa;

Lamivudina, emtricitabina e tenofovir inibiscono la sintesi del DNA del filamento virale (-); ed entecavir inibisce tre fasi principali della replicazione dell'HBV. Oltre ai loro meccanismi d'azione variabili, la loro farmacocinetica, capacità inibitoria e modelli di resistenza variano. Sebbene gli NA siano efficaci inibitori della replicazione dell'HBV, raramente portano alla guarigione e la clearance dell'HBsAg è rara. Pertanto, attualmente, nella maggior parte dei casi è necessaria una terapia con NA a lungo termine (potenzialmente per tutta la vita).

Il vantaggio della terapia con NA rispetto all'IFN include pochi effetti collaterali e una somministrazione orale di una pillola al giorno. I principali vantaggi dell'IFN rispetto agli NA sono l'assenza di resistenza e il raggiungimento di tassi più elevati di perdita di HBeAg e HBsAg. Tuttavia, gli svantaggi dell'IFN sono che: meno del 50% delle persone trattate risponderà, il suo costo elevato, la somministrazione per iniezione e gli effetti collaterali comuni, che ne precludono l'uso in molte persone, in particolare in contesti con risorse limitate. Esistono anche una serie di controindicazioni relative e assolute all'IFN, che includono la presenza di cirrosi scompensata e ipersplenismo, malattie della tiroide, malattie autoimmuni, grave malattia coronarica, malattia da trapianto renale, gravidanza, convulsioni e malattie psichiatriche, uso concomitante di alcuni farmaci, retinopatia, trombocitopenia e leucopenia. Inoltre, l'IFN non può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 1 anno e nelle donne in gravidanza. (World Health Organization, March 2015)

Esistono tre strategie principali per prevenire l'infezione da HBV:

1. modificazioni comportamentali per prevenire la trasmissione: l'uso del profilattico nei rapporti a rischio, l'utilizzo di siringhe monouso nel caso dei tossicodipendenti, il miglioramento dello screening dei donatori e degli emoderivati nelle banche del sangue, ecc.

2. immunoprofilassi passiva: consiste nella somministrazione di immunoglobuline, quindi di anticorpi specifici contro il virus dell'epatite B.

3. immunizzazione attiva (Vaccino): Il vaccino è estremamente sicuro ed efficace, gli anticorpi di protezione si sviluppano nel 95% dei soggetti. I vaccini plasma-derivati sono stati i primi disponibili, ma per le preoccupazioni sulla trasmissione di altre infezioni hanno portato allo sviluppo di vaccini ricombinanti che vengono comunemente utilizzati e sono estremamente sicuri.

Attualmente in Italia la vaccinazione è obbligatoria, secondo la legge 27 maggio 1991, n. 165, per tutti i neonati dal primo anno di vita e per tutti gli adolescenti al compimento del dodicesimo compleanno (per i nati prima del '91 poiché non vaccinati alla nascita).

## Capitolo 2: L'epatite B in gravidanza

### 2.1 L'infezione da HBV in gravidanza: aspetti generali

L'infezione da HBV, sia preesistente sia acquisita nel corso della gravidanza, può produrre effetti sulla salute tanto della madre quanto del prodotto del concepimento. Da una parte va considerato l'effetto della gravidanza sul decorso dell'infezione da HBV e, dall'altra, l'effetto dell'infezione da HBV, acuta o cronica, sul decorso della gravidanza. Inoltre, l'infezione da HBV materna può essere trasmessa al nascituro al momento del parto. (Nardiello S, 2011)

La prevalenza di donne HBsAg positive riflette la prevalenza di HBsAg nell'area geografica di appartenenza. (Figura 2). I dati sulla prevalenza dell'HBsAg nelle donne gravide possono comunque non riflettere la realtà, in quanto lo screening delle gravide non viene effettuato con sistematicità in tutti i Paesi.

In Italia, lo screening per HBsAg delle gestanti è raccomandato dal 1984 ed è obbligatorio dal 1991. Secondo uno studio multicentrico italiano del 2011 il 97,7% delle gestanti sono state sottoposte a screening per HBsAg: la prevalenza di HBsAg-positività nelle gravide è dello 0,86% e, in particolare, dello 0,4% nelle donne italiane e del 2,5% nelle immigrate. (Spada E, Feb 2011).

L'identificazione delle donne gravide HBV positive rimane infatti il metodo più efficace per prevenire la trasmissione dell'HBV ai neonati. (Giovanni Perricone, 2014)

Tabella 2 Prevalenza di HBsAg-positività nelle donne gravide.

	Zone ad alta endemia	Zone a media endemia	Zone a bassa endemia
Donne gravide	9,9%	5,2%	0,6%
Popolazione generale	13,6%	6,7%	0,9%

### 2.2 Effetto dell'infezione da HBV sulla gravidanza

L'infezione acuta da HBV in gravidanza di solito non è associata ad un aumento di mortalità o teratogenicità. Tuttavia, vi sono delle segnalazioni di basso peso alla nascita e di prematurità dei neonati da madri con infezione acuta da HBV. Inoltre, la presenza di infezione acuta da HBV nelle madri è stata associata a un tasso di trasmissione perinatale

del 10% con un aumento significativo fino al 60% se l'infezione si verifica in prossimità o al momento del parto.

L'infezione acuta deve essere differenziata da altre malattie epatiche acute che si verificano durante la gravidanza come la colestasi intraepatica

Diversamente, la gestione della malattia più avanzata (cirrosi) può essere problematica. La gravidanza in donne con malattia epatica avanzata è rara, in quanto la cirrosi comporta frequentemente anovulazione ed amenorrea a causa della disfunzione ipotalamo-ipofisaria, ma la gravidanza può essere completata con successo in quelli con malattia ben compensata. In questi casi si può assistere ad un aumento delle percentuali di aborti spontanei, prematurità e morte perinatale.

Il rischio principale per la madre è la rottura delle varici esofagee e il conseguente sanguinamento (20%-25%) soprattutto durante il secondo trimestre o durante il travaglio. Altri rischi includono scompenso epatico, ittero e rottura di aneurismi splenici. In presenza di varici esofagee note, le donne che pianificano una gravidanza dovrebbero essere considerate per la terapia endoscopica, la chirurgia shunt o anche il trapianto di fegato prima della gravidanza. Anche se le varici sono assenti prima della gravidanza, tutte le pazienti devono essere sottoposte a endoscopia superiore per la valutazione delle varici nel secondo trimestre e, se sono presenti grandi varici, deve essere somministrata una terapia con beta-bloccanti nonostante gli effetti occasionali sul feto. Il sanguinamento acuto da varici viene gestito per via endoscopica, come nel contesto non gravido, sebbene la vasopressina sia controindicata. L'ascite e l'encefalopatia epatica sono trattate nel modo usuale (cioè, uso di diuretici, rifaximina, lattulosio, *ecc.*). Tranne nei pazienti con noti varici di grandi dimensioni, è preferibile un parto vaginale per evitare la chirurgia addominale.

La gravidanza in un ricevente di trapianto di fegato rappresenta una situazione clinica unica: con il successo del trapianto di fegato, vengono riportate più gravidanze nei riceventi di fegato e una gravidanza attentamente pianificata in un paziente sano stabile, oltre i primi due anni dopo il trapianto di fegato ortotopico, può avere un esito eccellente per il feto, la madre e l'innesto. Tuttavia, questa è ancora una gravidanza ad alto rischio con aumento della prematurità e dismaturità fetale. Inoltre, comporta un certo rischio per l'allotrapianto di rigetto cellulare acuto o epatite virale ricorrente. (Hay, Mar 2008)

### **2.3 Effetto della gravidanza sull'infezione da HBV**

Durante la gravidanza ci sono diverse modifiche nel sistema immunitario materno, vale a dire uno spostamento dell'equilibrio Th1-Th2 verso una risposta Th2, un aumento della quantità di cellule T regolatorie, ecc., che contribuiscono a una risposta immunitaria depressa contro l'HBV. Lo scopo di queste modifiche è prevenire il rigetto del feto che è parzialmente allogenico per il sistema immunitario della madre. Queste modifiche determinano un aumento dell'HBV DNA e una riduzione dei livelli di aminotransferasi. Dopo il parto il sistema immunitario viene ripristinato causando conseguenze opposte; vale a dire, vi è un aumento significativo dell'alanina aminotransferasi (ALT) e una riduzione dell'HBV DNA in questo periodo.

### **2.4 Trattamento dell'infezione HBV durante la gravidanza**

La decisione di trattare l'infezione da HBV durante la gravidanza deve tenere conto di molteplici fattori: indicazioni, durata della terapia, potenziali effetti avversi per il feto, efficacia e rischio di sviluppo di resistenza ai farmaci. Ogni decisione sul trattamento, pertanto, deve essere preceduta da un'attenta analisi dei rischi e dei benefici sia per la madre che per il feto.

Nell'infezioni acute da HBV la terapia antivirale è solitamente non necessaria, tranne che nelle donne con insufficienza epatica acuta o epatite protratta grave.

L'aspetto principale da considerare nella madre è rappresentato dall'impatto che il trattamento può avere sulla malattia epatica. La principale preoccupazione per il feto riguarda invece il rischio di esposizione ad agenti potenzialmente teratogeni durante la prima fase dell'embriogenesi. La sicurezza di esposizione al farmaco nel feto deve essere pesata contro il rischio di interrompere o modificare una terapia già avviata prima della gravidanza.

Durante la gravidanza la terapia antivirale può avere lo scopo di controllare la malattia epatica cronica nella madre e di ridurre il rischio di trasmissione perinatale.

Il trimestre di gravidanza e lo stadio della malattia epatica della madre sono fattori importanti. Il trattamento nel terzo trimestre può essere iniziato per aiutare a prevenire la trasmissione perinatale, che sembra essere più pronunciata nelle madri con elevate cariche virali. La considerazione dell'inizio del trattamento nel terzo trimestre dovrebbe avvenire

dopo che un'elevata carica virale è stata documentata nell'ultima parte del secondo trimestre, per consentire un tempo adeguato per l'inizio della terapia antivirale con una significativa soppressione virale prima del parto.

Le indicazioni al trattamento antivirale di una paziente con epatite cronica da HBV dipendono dai livelli di HBV DNA, dallo stato HBeAg e dall'attività o dallo stadio della malattia epatica.

Sette farmaci sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento dell'epatite B: PEG-interferone alfa 2a, interferone alfa 2b, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir.

La FDA classifica i farmaci in cinque categorie (A, B, C, D e X) in base ai loro possibili effetti teratogeni nell'uomo o nei modelli animali. I 5 analoghi nucleos(t)ide orali per il trattamento dell'HBV sono classificati come agenti di categoria B o di categoria C. I farmaci di categoria C, ovvero lamivudina, adefovir ed entecavir, sono quelli che esercitano effetti teratogeni o embriocidi negli animali e per i quali non esistono studi controllati nell'uomo. (Tabella 1)

*Tabella 3* Categorie di rischio dei farmaci anti-HBV in accordo alla classificazione della FDA.

Farmaco	Categoria
Lamiduvina	C
Entecavir	C
Telbiduvina	B
Adenofovir	C
Tenofovir	B
Interferone $\alpha$ 2B	C
PEG-interferone $\alpha$ 2a	C

L'interferone, controindicato durante la gravidanza, può essere usato nelle donne in età fertile perché di solito viene somministrato per un periodo definito (48-96 settimane). La somministrazione di interferone deve essere accompagnata dalla raccomandazione di utilizzare la contraccezione durante il trattamento.

Gli agenti antivirali orali, ovvero gli analoghi nucleosidici o nucleotidici che inibiscono la polimerasi virale, sono generalmente utilizzati per lunghi periodi. Tuttavia, interferiscono anche con la replicazione del DNA mitocondriale con conseguente potenziale tossicità mitocondriale; i cui effetti sono poco conosciuti nel feto in via di sviluppo.

La lamivudina è altamente tossica nei conigli esposti al primo trimestre; tuttavia, poiché è stato il primo agente orale approvato per il trattamento dell'HBV, una vasta esperienza clinica indica una generale mancanza di effetti teratogenici nell'uomo.

I farmaci di categoria B, ovvero telbivudina e tenofovir, sono quelli che, secondo i risultati degli studi sugli animali, non comportano alcun rischio teratogeno o embriogeno e per i quali non sono stati effettuati studi controllati sull'uomo o per i quali gli studi sugli animali possono indicare un rischio ma studi controllati sull'uomo possono confutare questi risultati. Tenofovir ha sia un alto potere che un'alta barriera genetica alla resistenza. La telbivudina ha un alto potere, ma una bassa barriera alla resistenza.

I dati sulla sicurezza degli antivirali per l'HBV durante la gravidanza provengono da due fonti principali: l'Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) e lo Development of Antiretroviral Therapy Study (DART) (Munderi, 2010)<sup>1</sup>, per il fatto che alcuni analoghi sono attivi sia contro l'HBV che contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). L'APR, un registro internazionale, volontario, prospettico, ha analizzato a gennaio 2010 una coorte di 11 867 donne esposte a terapie antiretrovirali, la maggior parte delle quali monoinfette da HIV-1 e solo 112 monoinfette da HBV. I risultati indicano che il tasso di malformazioni congenite tra le donne esposte alla terapia per l'HBV (2,7% dei nati vivi) è simile a quello della popolazione generale (tasso del 2,72%) come riportato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sistema di sorveglianza. Non è stata riportata alcuna differenza significativa nel tasso di esiti avversi se l'esposizione iniziale a qualsiasi farmaco HBV si è verificata nel primo trimestre (2,7%) rispetto al secondo o terzo trimestre (2,5%) di gravidanza. esperienza *in vivo* nel primo trimestre, e questi sembrano essere sicuri. Per telbivudina ed entecavir, in questo registro sono registrate solo 5 e 12 gravidanze con esposizione nel primo trimestre, senza esiti avversi segnalati. L'APR ha alcune limitazioni: follow-up breve e registrazione solo dei difetti

---

<sup>1</sup> <http://www.apregistry.com/>

identificati alla nascita. Pertanto, le anomalie dello sviluppo (ad es. difetti cardiaci o neurologici) identificate in un secondo momento possono essere omesse (Terrault NA, Ago 2007)

Lo studio DART è uno studio di 6 anni, multicentrico, randomizzato sulla terapia antiretrovirale tra adulti con infezione sintomatica da HIV-1 o malattia avanzata/AIDS in Africa. Il tasso di anomalie congenite riportato in questo studio è del 3% e si confronta favorevolmente con il 2,72% riportato dal sistema di sorveglianza dei difetti alla nascita del CDC (Munderi, 2010)

È difficile decidere quale terapia anti-HBV somministrare alle donne in gravidanza. Oltre ai parametri solitamente considerati nel processo decisionale sulla terapia dell'epatite B (età, stadio della malattia, comorbidità, carica virale, genotipo, potenza dell'agente, barriera genetica alla resistenza, ecc.), questioni specifiche nella scelta del trattamento per le donne dell'età fertile includono la sicurezza dei farmaci in gravidanza e allattamento e la durata della terapia proposta.

## **2.5 Prevenzione della trasmissione verticale**

L'MTCT dell'HBV può verificarsi in tre fasi della gravidanza: intrauterina, peripartum o postpartum. L'alto tasso di successo dell'immunoprofilassi durante il periodo peripartum supporta i vari studi che suggeriscono che MTCT si verifica prevalentemente durante quel periodo. I fattori di rischio per MTCT includono fattori sia virali che materni. In ambito clinico, l'HBeAg è un forte indicatore della replicazione virale attiva e dell'infettività. Il rischio di MTCT di infezione da HBV nelle madri HBeAg-positive è del 70-90% e del 10-40% nelle madri HBeAg-negative. (Degli Esposti S, Giu 2011)

Nel 1984, Wong et al. dimostrarono che la vaccinazione del neonato alla nascita, associata alla somministrazione contemporanea di immunoglobuline anti-HBs, procurava un abbattimento del rischio di trasmissione verticale di HBV da parte di gestanti HBeAg-positive. (Wong VC, 28 Apr 1984)

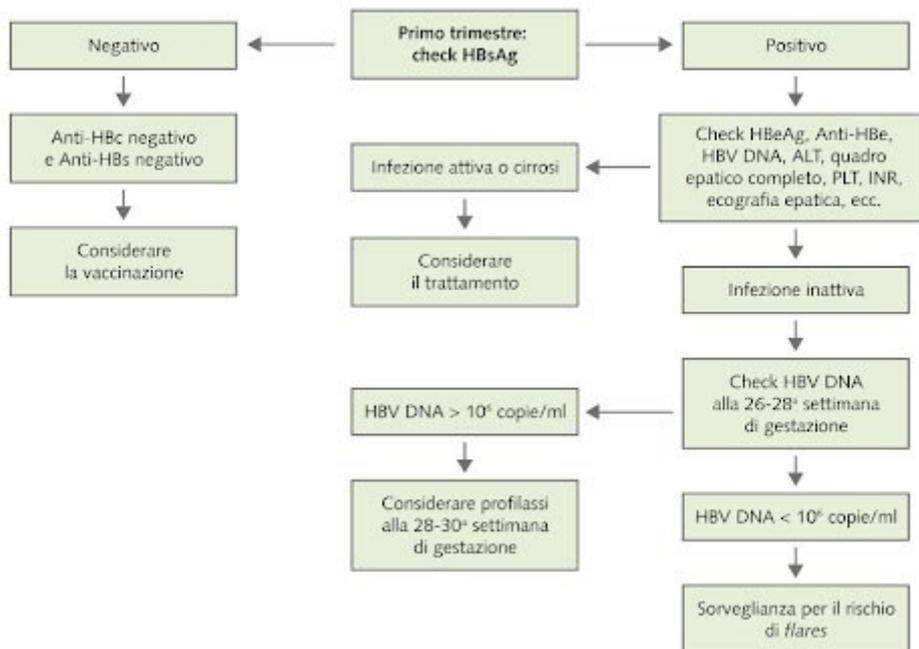
Il fallimento dell'immunoprofilassi può talora essere imputabile alla trasmissione intrauterina dell'infezione.

Questa modalità di trasmissione è comunque molto rara, si verifica solo in casi di elevata viremia materna, e naturalmente è più comune in Paesi ad elevata endemia, in particolare

Cina, Taiwan e Giappone, dove sono anche più frequenti i casi di infezione acuta in corso di gravidanza. Il rischio residuo di trasmissione verticale può essere ridotto trattando con analoghi nucleos(t)idici le madri con viremia elevata durante l'ultimo trimestre di gravidanza. È importante sottolineare che viremie elevate sono frequentemente rilevate in pazienti HBeAg-positive con valori normali di ALT e senza segni di malattia epatica (fase di immuno-tolleranza): pertanto, in questi casi la terapia non ha l'obiettivo di curare la malattia epatica della madre ma quello di abbassare la carica virale al momento del parto, quando c'è il più alto rischio di contagio materno-fetale.

Come già sottolineato, la trasmissione transplacentare sembra essere responsabile solo di una minoranza delle infezioni. Tuttavia, rappresenta la causa principale dell'insuccesso dell'immunoprofilassi. L'HBV è stato trovato nelle cellule endoteliali dei capillari dei villi e nel trofoblasto della placenta e ciò supporta l'ipotesi che il danneggiamento della barriera placentare possa essere responsabile delle infezioni intrauterine. Di conseguenza, durante un travaglio prematuro o un aborto spontaneo, si può avere contatto di sangue materno e fetale, con conseguente possibile trasmissione dell'HBV (Bai H, 2007). È stato anche dimostrato che l'HBV può infettare tutti i tipi di cellule placentari (deciduali, trofoblastiche, mesenchimali dei villi, endoteliali dei capillari dei villi) e che l'HBV DNA è presente in tutte le generazioni di cellule spermatogeniche e nello sperma di maschi infettati da HBV, nel fluido follicolare e nelle ovaie (transfer cellulare). Nonostante questi dati scientifici, le cause di infezione transplacentare rimangono non chiare. (Li XM, 2004) (Xu DZ, 2002). (Tabella 4)

Tabella 4 Management e prevenzione della trasmissione verticale



### 2.5.1 Allattamento al seno

Sebbene i primi studi abbiano affermato che la trasmissione dell'HBV potrebbe avvenire attraverso il latte materno, studi più recenti hanno mostrato tassi di acquisizione simili, indipendentemente dal fatto che i bambini siano stati nutriti con latte materno o artificiale. Nel 1975, prima della disponibilità dell'immunizzazione neonatale, i tassi di acquisizione dell'HBV erano del 53% nei bambini allattati al seno e del 60% nei bambini allattati con latte artificiale nati da madri HBsAg-positive. (Beasley RP, 1975) Questi dati sono limitati perché gli alti tassi di trasmissione verticale hanno confuso il vero tasso di acquisizione dall'allattamento al seno. Dopo l'introduzione dell'immunoprofilassi, Hill et al. (Hill JB, 2002) hanno riscontrato un tasso di infezione simile nei neonati allattati al seno e con latte artificiale (0% e 3%). Pertanto, le attuali linee guida affermano che l'allattamento al seno non è controindicato nelle madri con infezione da HBV che non sono in terapia antivirale i cui bambini ricevono immunoprofilassi. (World Health Organization, March 2015) Per le madri in terapia antivirale, l'allattamento al seno non è raccomandato. Secondo le informazioni sulla prescrizione, non è stato raccomandato alle donne di allattare i loro bambini durante l'assunzione di lamivudina o tenofovir. Sebbene sia noto che

lamivudina e tenofovir sono entrambi escreti nel latte materno umano, si sa poco sull'entità dell'esposizione agli agenti antivirali durante l'allattamento. Pertanto, si sa poco sulla sicurezza complessiva dell'allattamento al seno in questo contesto. (Bzowej, 2010)

## **Capitolo3: Infezione da HBV nei bambini**

### **3.1 Caratteristiche cliniche**

L'epatite B cronica nell'infanzia è solitamente una malattia lieve; la maggior parte dei bambini infetti è asintomatica, con crescita ed esame obiettivo normali. Tuttavia, l'1,7-4,5% dei bambini e degli adolescenti infetti alla nascita presenta cirrosi alla biopsia epatica e dallo 0,01 allo 0,03% sviluppa un carcinoma epatocellulare. Non ci sono fattori definiti che ci aiutino a prevedere questo gruppo ad alto rischio. (Bortolotti F, Mar 2006)

Non frequentemente, i neonati infetti sviluppano epatite B acuta, che è di solito lieve e autolimitante. Sviluppano ittero, letargia, difficoltà di accrescimento, distensione addominale e feci cretacee. Occasionalmente, si verifica l'infezione grave con epatomegalia, ascite, e iperbilirubinemia (soprattutto di tipo coniugato). Raramente la malattia è fulminante e persino fatale. La malattia fulminante è più frequente nei neonati le cui madri sono portatrici croniche di epatite B.

### **3.2 Profilassi contro l'infezione da HBV**

#### **3.2.1 Vaccino per l'epatite B**

L'HBsAg è l'antigene utilizzato per la vaccinazione contro l'epatite. L'antigene del vaccino può essere purificato dal plasma di persone con infezione cronica da HBV o prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante. I vaccini disponibili in Italia utilizzano la tecnologia del DNA ricombinante per esprimere l'HBsAg nel lievito, che viene poi purificato dalle cellule mediante tecniche di separazione biochimica e biofisica.

Il vaccino contro l'epatite B è disponibile come formulazione a singolo antigene e anche in combinazione fissa con altri vaccini.

Il calendario vaccinale, in Italia, prevede la somministrazione di tre dosi di vaccinazione contro l'epatite B così divise:

- prima dose dopo il secondo mese d'età;
- seconda dose dopo due mesi dalla prima;
- terza dose dopo sei mesi dalla prima e non prima degli undici mesi di età.

### **3.2.2 Immunoglobuline dell'epatite B (HBIG)**

L'HBIG fornisce anti-HB acquisiti passivamente e protezione temporanea (cioè 3-6 mesi) quando somministrato in dosi standard. L'HBIG è tipicamente usato in aggiunta al vaccino contro l'epatite B per l'immunoprofilassi post-esposizione per prevenire l'infezione da HBV. L'HBIG somministrato da solo è il principale mezzo di protezione dopo un'esposizione all'HBV per i non responsivi alla vaccinazione contro l'epatite B.

HBIG è preparato dal plasma di donatori con alte concentrazioni di anti-HBs. Il plasma viene sottoposto a screening per eliminare i donatori positivi per HBsAg, anticorpi anti HIV e virus dell'epatite C (HCV) e HCV RNA. Inoltre, corrette tecniche di fabbricazione per i virus inattivati HBIG (ad esempio, HBV, HCV, HIV) e dal prodotto finale. Non esistono prove che HBV, HCV o HIV siano mai stati trasmessi da HBIG.

### **3.3 L'immunoprofilassi post-esposizione dei neonati nati da madri**

#### **HBsAg positive**

L'immunoprofilassi post-esposizione per l'epatite B combina la vaccinazione con le immunoglobuline specifiche per l'epatite B.

Tutti i bambini nati da donne HBsAg-positivo devono ricevere il vaccino contro l'epatite B a singolo antigene e HBIG (0,5 ml) a meno di 12 ore dalla nascita, somministrato in diversi siti di iniezione. La serie di vaccini deve essere completata secondo un programma raccomandato per i bambini nati da madri HBsAg-positivo. La dose finale della serie di vaccini non deve essere somministrata prima delle 24 settimane di età (164 giorni).

Per i neonati prematuri di peso <2 kg, la dose iniziale del vaccino (dose alla nascita) non deve essere conteggiata come parte della serie di vaccini a causa dell'immunogenicità potenzialmente ridotta del vaccino contro l'epatite B in questi neonati; 3 dosi aggiuntive di vaccino (per un totale di 4 dosi) devono essere somministrate a partire da quando il bambino raggiunge l'età di 1 mese.

I neonati che sono HBsAg positivi dovrebbero ricevere un adeguato follow-up.

I test post-vaccinazione per anti-HBs e HBsAg devono essere eseguiti dopo il completamento della serie di vaccini, all'età di 9-18 mesi (generalmente alla successiva visita del bambino sano). Il test non deve essere eseguito prima dei nove mesi di età per

evitare il rilevamento di anti-HBs da HBIG somministrato durante l'infanzia e per massimizzare la probabilità di rilevare un'infezione tardiva da HBV. Il test anti-HBc dei neonati non è raccomandato perché l'anti-HBc materno acquisito passivamente potrebbe essere rilevato nei neonati nati da madri infette da HBV fino all'età di 24 mesi.

I neonati HBsAg-negativi con livelli di anti-HBs  $> 10$  mIU/mL sono protetti e non necessitano di ulteriori cure mediche. Diversamente i neonati HBsAg-negativi con livelli di anti-HBs  $< 10$  mIU/mL devono essere rivaccinati con una seconda serie di 3 dosi e riesaminati 1-2 mesi dopo la dose finale del vaccino.

### **3.3.1 Gestione dei neonati nati da donne con stato HBsAg sconosciuto**

Le donne ricoverate per il parto senza documentazione dei risultati del test HBsAg devono essere sottoposte a prelievo di sangue e test il prima possibile dopo il ricovero.

Mentre i risultati del test sono in attesa, tutti i bambini nati da donne senza documentazione dei risultati del test HBsAg dovrebbero ricevere la prima dose di vaccino contro l'epatite B a singolo antigene (senza HBIG)  $< 12$  ore dalla nascita. Se si determina che la madre è HBsAg positiva, il suo bambino dovrebbe ricevere HBIG il prima possibile, ma non oltre i 7 giorni di età, e la serie di vaccini dovrebbe essere completata secondo un programma raccomandato per i bambini nati da madri HBsAg positive. Al contrario se la madre è HBsAg negativa, la serie di vaccini deve essere completata secondo un programma raccomandato per i bambini nati da madri HBsAg-negative. Se, invece, la madre non è mai stata sottoposta a test per determinare il suo stato HBsAg, la serie di vaccini deve essere completata secondo un programma raccomandato per i bambini nati da madri HBsAg positive. La somministrazione di HBIG non è necessaria per questi neonati.

A causa della diminuzione potenzialmente immunogenicità del vaccino nei neonati pretermine di peso  $< 2.000$  g, questi bambini dovrebbero ricevere sia vaccino contro l'epatite B a singolo antigene e HBIG (0,5 mL) se lo stato HBsAg della madre non può essere determinato  $< 12$  ore dalla nascita. La dose di vaccino alla nascita non deve essere conteggiata come parte delle 3 dosi necessarie per completare la serie di vaccini; 3 dosi aggiuntive di vaccino (per un totale di 4 dosi) devono essere somministrate secondo un programma raccomandato sulla base del risultato del test HBsAg della madre. (Mast EE & (ACIP)., Dic 2005)

### **3.4 Trattamento dei bambini con epatite B**

L'infezione cronica da HBV ha un decorso asintomatico nella maggior parte dei bambini, ma il rischio nel corso della vita di complicanze cliniche significative non è trascurabile. Da quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato la vaccinazione globale contro l'HBV, l'incidenza dell'HBV nei bambini è diminuita in tutto il mondo. Problemi relativi alla caratterizzazione della fase dell'infezione cronica da HBV e alle indicazioni per il trattamento esistono anche nella popolazione pediatrica, aggravati da un maggiore requisito di sicurezza, e quindi l'estrapolazione dalle strategie per gli adulti può essere inutile. Le indicazioni al trattamento devono essere valutate attentamente e devono essere prese in considerazione altre comorbidità, come la steatosi epatica non alcolica. Nel complesso, è giustificato un approccio conservativo. Una revisione congiunta EASL-ESPHAGN fornisce una revisione pertinente dettagliata.

IFNa, LAM, ADV, ETV e TDF convenzionali sono stati valutati per la sicurezza e l'efficacia nei bambini, che erano paragonabili agli adulti. ((EASL), Ago 2017)

## **Conclusione**

L'infezione cronica da epatite B rimane ancora oggi un problema in sanità, l'OMS stima che oltre 240 milioni di persone siano portatrici dell'infezione. Soprattutto nelle aree ad alta endemia più della metà delle infezioni avvengono nel periodo perinatale o nella prima infanzia; pertanto, la prevenzione della trasmissione verticale è una componente fondamentale degli sforzi globali per ridurre la trasmissione dell'infezione da HBV.

L'individuazione precoce delle donne in stato di gravidanza HBsAg-positivo rimane il metodo più efficace per la prevenzione della trasmissione ai neonati tramite la profilassi passiva-attiva in donne con bassa viremia, mentre in quelle ad alto viremico può essere necessario un trattamento antivirale durante l'ultimo trimestre.

La decisione di trattare l'infezione da HBV durante la gravidanza deve tenere conto di molteplici fattori: indicazioni, durata della terapia, potenziali effetti avversi per il feto, efficacia e rischio di sviluppo di resistenza ai farmaci. Ogni decisione sul trattamento, pertanto, deve essere preceduta da un'attenta analisi dei rischi e dei benefici sia per la madre che per il feto.

L'arma più efficace nella prevenzione dell'infezione da HBV rimane la vaccinazione. Nel 2018, la copertura della dose alla nascita tempestiva è rimasta eterogenea (dal 4% nella regione africana all'83% nella regione del Pacifico occidentale)<sup>2</sup>. Laddove la copertura della vaccinazione al parto rimane bassa, l'aumento della copertura è una priorità per due motivi. In primo luogo, una dose alla nascita tempestiva seguita da due o tre dosi aggiuntive è l'intervento che porta al maggior impatto al minor costo. In secondo luogo, gli studi che dimostrano l'efficacia della profilassi antivirale sono stati condotti solo nell'ambito dell'uso routinario della vaccinazione infantile (inclusa una dose tempestiva alla nascita). Al momento, l'efficacia della profilassi antivirale peripartum in assenza di una dose tempestiva alla nascita è sconosciuta. Tuttavia, la ricerca futura nel campo potrebbe colmare questa lacuna di conoscenza.

---

<sup>2</sup> [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/)

## Bibliografia

1. (EASL), E. A. (Ago 2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infectionq. *Journal of Hepatology*, 370-398.
2. Bai H, Z. L. (2007). Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol*, 3625-3630.
3. Beasley RP, S. C. (1975). Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*, 740-741.
4. Bortolotti F, G. M. (Mar 2006). Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology*, 556-562.
5. Bzowej, N. H. (2010). Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepatitis Rep*, 197-204.
6. (1 Dic 2012). *Codice deontologico dell'assistente sanitario* . Approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale.
7. Degli Esposti S, S. D. (Giu 2011). Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am.*, 355-372.
8. Giovanni Perricone, M. V. (2014). Infezione da HBV in gravidanza: controllo di malattia e prevenzione della trasmissione perinatale. *Reviews in Health Care*, 5-18.
9. Hay, J. E. (Mar 2008). Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 1067-1076.
10. Hill JB, S. J. (2002). Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*, 1049-1052.
11. Li XM, S. M. (2004). Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol*, 3215-3217.
12. Mast EE, M. H., & (ACIP)., A. C. (Dic 2005). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep.*, 1-31.
13. Munderi, P. H. (2010). Pregnancy and outcomes among women on triple-drug antiretroviral therapy (ART) in the DART trial. *Curr Hepat Rep* 9 , 197-204.
14. Nardiello S, O. A. (2011). Infezione da HBV in gravidanza [HBV and pregnancy]. *Le Infezioni in Medicina*, 139-146.
15. (1997). *Regolamento concernente la individuazione della figura e relativo profilo professionale dell'assistente sanitario*.

16. Salvatore Nardiello, A. O. (2011). Infezione da HBV in gravidanza. *Le Infezioni in Medicina*, 139-146.
17. Shapiro, C. N. (1993). Epidemiology of hepatitis B. *The pediatric infectious disease journal*, 433-437.
18. Spada E, T. M. (Feb 2011). Collaborating Study Group. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infect*, 165-171.
19. Terrault NA, J. I. (Ago 2007). Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis*, -.
20. Wong VC, I. H.-B. (28 Apr 1984). Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 921-926.
21. World Health Organization. (March 2015). *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. Geneva: World Health Organization.
22. Xu DZ, Y. Y. (2002). Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*, 20-26.

## **Ringraziamenti**

*“Non è mai troppo tardi per essere ciò che avresti voluto essere.” -George Eliot-*

Questa tesi la dedico a me, per avercela messa tutta e per non essermi scoraggiata nei momenti più duri. Questo percorso dimostra quanto con la forza di volontà e la tenacia io possa ottenere qualsiasi risultato.

Vorrei ringraziare il Professore Francesco Barchiesi per avermi affiancata nell'ultimo periodo. La ringrazio per avermi supportata e guidata in questo percorso.

Poi voglio ringraziare zia Marta, per avermi convinta a iniziare l'università, è grazie a te che oggi sono qui. Grazie per avermi regalato due cugini meravigliosi, per avere sempre fiducia in me.

Grazie mamma per avermi insegnato ad essere indipendente, per avermi lasciata andare per la mia strada. So che mi sei sempre accanto in ogni mio passo e che in te posso trovare sempre una mano tesa per aiutarmi e per rialzarmi nei momenti più duri. Sei la mamma migliore che una figlia potrebbe volere. Ti voglio bene.

Al mio papà che mi ha insegnato a guardarmi indietro solo per vedere gli errori ed imparare da essi e guardarmi avanti per mettere a fuoco gli obiettivi e raggiungerli con determinazione e fierezza. Sei il papà migliore del mondo e non ti ringrazierò mai abbastanza per essere sempre al mio fianco anche quando non siamo d'accordo.

Un ringraziamento speciale va a mia sorella Cristina, mia gemella, mia amica, mia spalla e mia complice. Ogni passo fatto fino ad oggi è anche merito tuo, perché mi incoraggi sempre e sai essere critica quando serve. In te non trovo solo una sorella, ma anche la consapevolezza di non essere mai sola.

A mio fratello Luigi che, insieme a Cristina, è il regalo più bello che i miei genitori potessero farmi, grazie per essermi sempre accanto.

Alla mia bellissima nonna Lina, la più grande sostenitrice che io potessi avere.

A nonna Teresa, che mi è guarda da lassù. So che sarai fiera di me.

A Daniele, mio compagno e soprattutto mio amico. Perché il legame che ci unisce rende le mie giornate un'avventura sempre nuova. Grazie per le risate, il sostegno e la pazienza. Non potevo chiedere di condividere la mia strada con una persona migliore. Ti amo.

A Romana e Arturo la vostra per me è una seconda famiglia. Mi avete accolta e non mi avete lasciata mai sola facendomi sentire sempre a casa. Vi ringrazio per la pazienza e l'appoggio, non so come avrei fatto senza di voi.

Alle mie compagne di studi Federica, Simona, Mariachiara, Dalila e Valentina, per le risate, i caffè, i sorrisi e le arrabbiate, ma soprattutto per la pazienza che avete avuto con me. Avervi come colleghe è stato un grande onore e spero di poter lavorare insieme anche nel futuro.

Ultimo, ma non per importanza, al mio piccolo Ralfy che mi è stato accanto nell'ultimo anno ad ogni mio obiettivo. Con le sue fusa ha reso le mie giornate sempre piene di amore e dolcezza.